ITEM 321 : IATROGÉNIE EN NÉPHROLOGIE

Mécanisme

- Un même médicament peut avoir un effet rénal délétère par plusieurs mécanismes : AINS → troubles fonctionnels, néphrite tubulo-interstitielle immuno-allergique, LGM, GEM.
- Certains médicaments ont une toxicité aiguë et une toxicité chronique : ciclosporine…
- Plusieurs facteurs néphrotoxiques peuvent coexister

Insuffisance rénale fonctionnelle	Hypoperfusion rénale par hypovolémie ou d'origine vasculaire	- **Diurétiques** - **Inhibiteurs direct de la rénine** - **AINS** - **Anticalcineurine** : ciclosporine, tacrolimus - **IEC/ARA2**
Toxicité tubulaire directe aiguë (NTA)	Nécrose tubulaire aiguë par toxicité tubulaire directe du médicament	- **Aminoside** - **Ifosfamide** - **Produit de contraste iodé** - **Dextran** - **Anticalcineurine** : ciclosporine, tacrolimus - **Immunoglobuline IV** - **Cisplatine**
Toxicité tubulaire indirecte aiguë(NTA)	Cristallurie	- **Sulfamide** - **Méthotrexate** - **Aciclovir, foscarnet, indinavir**
	Hémolyse	- **Quinine** - **Rifampicine**
	Rhabdomyolyse	- **Statines** - **Fibrate**
Néphrite tubulo-interstitielle aiguë (NTIA)	Allergique	- **AINS** - **Allopurinol** - **Rifampicine** - **AVK** - **Cimétidine** - **β-lactamine** - **Ciprofloxacine** - **Diurétiques** - **IPP**
Atteinte glomérulaire	Immunologique	- **AINS** - **D-pénicillamine** - **Interféron**
Autres — **Microangiopathie thrombotique**		- **Ciclosporine, tacrolimus** - **Clopidogrel** - **Gemcitabine** - **Mitomycine**
Autres — **Toxicité tubulaire chronique ou tubulo-interstitielle chronique**		- **Lithium** - **Antalgiques** - **Ténofovir** - **Anticalcineurine** : ciclosporine, tacrolimus
Autres — **Fibrose rétropéritonéale**		- **Ergotamine** - **β-bloquant**

Facteurs de risque

Surdosage évitable	- Diurétique : déshydratation extracellulaire - Toxicité tubulaire aiguë directe : aminoside, anticalcineurine… - Toxicité tubulaire chronique : anticalcineurine, lithium… - Défaut d'hydratation avec un médicament susceptible de cristalliser dans des urines trop concentrées
Mésusage (utilisation inadaptée) sur terrain à risque	- **IRC préexistante** : favorise le surdosage de néphrotoxiques à élimination rénale (aminosides…) - **IR fonctionnelle** (par hypovolémie vraie ou relative) : altère l'activité métabolique rénale et favorise la toxicité tubulaire (produits de contraste iodé…) - **Âge > 60 ans** - Comorbidité : **diabète, myélome** - **Posologie trop prolongée** (dose cumulée) : fibrose rétropéritonéale aux ergotamines - **Association de plusieurs médicaments néphrotoxiques**
Intolérance imprévisible	- **Atteinte immuno-allergique** : indépendante de la dose administrée, après une 1ère exposition - Intolérance non allergique : **rhabdomyolyse** sous statines, **glomérulopathie** sous AINS…

Insuffisance rénale aiguë

IRA fonctionnelle		- Principales molécules : **diurétiques, AINS, IEC/ARA2, inhibiteur direct de la rénine, ciclosporine A** → Risque aggravé en cas d'association de plusieurs médicaments - Souvent déclenché par une pathologie intercurrente : **déshydratation** (troubles digestifs, fièvre…)
	CAT	- Arrêt du médicament en cause - Expansion volémique → réversibilité sans séquelle
Nécrose tubulaire aiguë toxique		- Phénomène dose-dépendant : surdosage et/ou FdR (âge > 60 ans, IR préexistante) - Principales molécules : **aminoside, produits de contraste iodé, anticalcineurine, cisplatine** - Pronostic : morbi-mortalité de l'IRA sévère, séquelles sous forme d'IRC
	Diagnostic	- IR en quelques jours/semaine, souvent oligo-anurique, sans protéinurie ni hématurie - Particularités : - **Cisplatine** : fuite urinaire de calcium et magnésium - **Amphotéricine B** : hypokaliémie et acidose tubulaire distale
	Prévention	- Eviter les associations de produits néphrotoxiques - Vérifier l'état d'hydratation avant d'administrer le traitement à risque - Adapter la posologie à la fonction rénale
	CAT	- **Arrêt de tout médicament potentiellement néphrotoxique** - Maintien d'une **hydratation normale** et **traitement symptomatique de l'IRA**
	Pronostic	- **Variable selon le terrain** - Morbi-mortalité de l'IRA sévère - Possible séquelle sous forme d'IRc en cas de répétition d'agressions rénale sur un rein fragile

<table>
<tr><td rowspan="5">Insuffisance rénale aiguë</td><td rowspan="5">Néphropathie tubulo-interstitielle aiguë immuno-allergique (NTIA)</td><td colspan="3">= Sans relation avec la dose, réapparition des mêmes symptômes après administration
- Principaux médicaments responsables : β-lactamine (pénicilline A et M, céphalosporine), sulfamide, rifampicine, fluoroquinolone, AINS, allopurinol
- Plus rarement : AVK, diurétique, IPP, antihistaminique
- Séquelles fréquentes : IRC avec fibrose interstitielle et atrophie tubulaire</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Diagnostic</td><td>Signes rénaux</td><td>- Elévation rapide de la créatininémie
- Protéinurie faible < 1 g/L tubulaire (α et β-globulines)
- Hématurie inconstante
- Eosinophilurie : rare, évocatrice</td></tr>
<tr><td>Signes extra-rénaux (inconstant)</td><td>- Prurit, éruption cutanée, rash
- Arthralgie
- Cytolyse hépatique
- Eosinophilie</td></tr>
<tr><td>PBR</td><td>→ Non indispensable si amélioration rapide à l'arrêt du médicament
- Infiltrat interstitiel, riche en éosinophiles</td></tr>
<tr><td>CAT</td><td colspan="2">- Arrêt du médicament en cause et contre-indication à la réintroduction
- Corticothérapie (discutée)</td></tr>
<tr><td rowspan="7">Insuffisance rénale chronique</td><td rowspan="4">Néphropathie tubulaire chronique</td><td colspan="2">Néphropathie au lithium</td><td>- Diabète insipide néphrogénique avec SPUPD, réversible puis irréversible
- Evolution secondaire vers une IRC terminale</td></tr>
<tr><td colspan="2">Néphropathie au ténofovir</td><td>- Tubulopathie proximale : hypophosphatémie, voire syndrome de Fanconi (acidose, glycosurie euglycémique)
- Evolution secondaire vers une IRC terminale</td></tr>
<tr><td colspan="2">Néphropathie aux analgésiques (initialement décrite avec la <u>phénacétine</u>)</td><td>= En cas de consommation de grandes quantités, surtout en association (dose cumulée de plusieurs kilos) : aspirine, AINS…
- Episodes de nécrose papillaire : colique néphrétique, hématurie macroscopique, parfois asymptomatique
- TDM rénale sans injection : ↘ taille, contours irréguliers, séquelles calcifiées de nécroses papillaires</td></tr>
<tr><td colspan="2">Néphropathie aux anticalcineurines</td><td>= Quasi-constante en cas de traitement prolongé, peu réversible
- Histologie caractéristique : artériolopathie oblitérante, fibrose interstitielle en bande avec atrophie tubulaire</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Atteinte glomérulaire</td><td colspan="2">Syndrome néphrotique à LGM</td><td>- Médicament impliqué : AINS, interféron
- A l'arrêt du traitement : ↘ rapide de la protéinurie (jours/semaines)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Glomérulonéphrite extra-membraneuse</td><td>- Médicament impliqué : AINS, sels d'or, D-pénicillamine
- A l'arrêt du traitement : ↘ lente de la protéinurie (plusieurs mois)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Autres atteintes (plus rares)</td><td colspan="2">Lithiase (1% des lithiases)</td><td>- Cristallisation du médicament : indinavir
- Effet métabolique induit : hypercalcémie sous vitamine D, hyperoxalurie sous fortes doses de vitamine C, hyperuricurie après sd de lyse…
- CAT : arrêt du médicament et maintien d'une diurèse abondante</td></tr>
<tr><td colspan="2">Fibrose rétro-péritonéale</td><td>- Médicament impliqué : dérivé de l'ergot de seigle, bromocriptine, exceptionnellement traitement prolongé par β-bloquant
- CAT : arrêt du médicament, PEC urologique</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Prévention</td><td>Règles de prescription des médicaments néphrotoxiques</td><td colspan="3">- A éviter chez les sujets à risque : patient âgé, insuffisant rénale chronique, diabétique
- Posologie adaptée à la fonction rénale et aux dosages sanguins (aminosides)
- Surveillance régulière du marqueur d'effet indésirable : créatininémie si risque d'insuffisance rénale, protéinurie si risque glomérulaire
- Maintien d'un état d'hydratation optimal
- Ne pas associer plusieurs médicaments néphrotoxiques</td></tr>
<tr><td>Produits de contraste iodés</td><td colspan="3">- Arrêt des AINS et arrêt ou diminution des diurétiques (<u>l'arrêt des IEC n'est pas nécessaire</u>)
- Arrêt de la metformine : arrêt le jour, réintroduit à 48h en l'absence d'insuffisance rénale aiguë (risque d'acidose lactique, ne sont pas eux même toxique)
- Hydratation alcaline abondante (1 à 2L d'eau de Vichy) la veille de l'examen
- Sujet à risque élevé : hydratation IV par NaCl 9‰ ou bicarbonates 14 ‰, débuté avant l'examen et poursuivi 6 à 12h après
- Utilisation de produits de contraste iso-osmolaire, en quantité la plus faible possible
- N-acétyle-cystéine (controversé)</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="5">Règles de prescription</td><td rowspan="3">Bloqueurs du système rénine-angiotensine</td><td colspan="2">= IEC, ARA2 et inhibiteurs direct de la rénine</td></tr>
<tr><td>Complication</td><td>= Risque d'IRA en cas d'hypoperfusion rénale :
- Sténose des artères rénales
- Néphroangiosclérose évoluée
- Hypovolémie vraie : déshydratation (diurétique, fièvre, diarrhée…)
- Hypovolémie relative avec hypotension artérielle : hypoalbuminémie, décompensation œdémato-ascitique, bas débit cardiaque</td></tr>
<tr><td>Prévention</td><td>- Avant de débuter le TTT :
. Hémodynamique stable
. Aucune prise d'AINS
. Elargir une restriction sodée stricte
. Diminuer les diurétiques
- Augmentation progressive des posologies : paliers de quelques jours en hospitalisation ou 1 à 2 semaines en ambulatoire
- Surveillance de la créatininémie et kaliémie avant chaque changement de posologie
- Surveillance de l'état d'hydratation sous traitement : apparition de signes d'IR fonctionnelle après chaque augmentation de dose de diurétique, arrêter les IEC/ARA2 en cas de fièvre ou de troubles digestifs
- N'introduire un autre médicament modifiant l'hémodynamique rénal (AINS…) que s'il est indispensable, surveillance de la fonction rénale toutes les 72h</td></tr>
<tr><td rowspan="2">AINS</td><td>Complication</td><td>= Atteintes rénales multiples :
- IR fonctionnelle : surtout si hypovolémie vraie ou relative, sténose d'artère rénale, néphroangiosclérose avancée ou glomérulosclérose diabétique
- Néphropathie tubulaire immuno-allergique
- Atteinte glomérulaire : LGM ou GEM
- Risque d'IRC</td></tr>
<tr><td>Prévention</td><td>- Prescription limitée dans le temps
- Eviter l'association aux bloqueurs du SRA, avec surveillance de la tolérance si indispensable (rétention hydrosodée, fonction rénale, kaliémie, protéinurie)
- Chez l'IRC :
. DFG < 30 ml/min : contre-indication aux AINS
. DFG < 60 ml/min : prescription limitée à 3-5 jours, surveillance</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Prescription chez l'insuffisant rénal</td><td>Modifications pharmaco-cinétiques</td><td colspan="2">- Diminution de l'excrétion urinaire des médicaments à élimination rénale : accumulation
- Troubles de l'absorption intestinale via modification pH chez l'urémique
- Modification volume distribution liée aux troubles de l'hydratation
- Inhibition l'absorption intestinale liée à certains médicaments prescrits
→ Risque de surdosage, notamment :
. Aminoside : surdité
. Digitaliques : trouble du rythme cardiaque
. Neuroleptique/antiémétique : syndrome extrapyramidal
- Troubles de l'absorption intestinale par modification du pH chez l'urémique
- Co-prescription de médicaments inhibant l'absorption intestinale : chélateurs du phosphore, résine échangeuse de potassium
- Modification du volume de distribution par troubles de l'hydratation
→ Adaptation de la posologie au DFG (formule de Cockcroft) selon le Vidal®</td></tr>
<tr><td>Insuffisant rénal chronique non dialysé</td><td colspan="2">- Préférer les médicaments de voie d'élimination connue et non modifiée par l'insuffisance rénale (notamment à élimination biliaire prédominante)
- Utiliser les données pharmacocinétiques connues chez l'insuffisant rénal
- Réduire les posologies unitaires ou allonger l'intervalle entre les prises des médicaments à élimination rénale
- Utiliser le dosage plasmatique lorsqu'il est possible
- Les diurétiques épargneurs du potassium sont CI si le DFG < 30mL/min/1.73m2 (sauf avis expert)</td></tr>
<tr><td>Insuffisant rénal chronique dialysé</td><td colspan="2">= Prendre en compte la dialysance des médicaments : quantité épurée pendant la dialyse
- 3 facteurs :
. Taille de la molécule
. Liaison aux protéines
. Compartiment de distribution (fixation tissulaire, localisation-intracellulaire)
→ Les grosses molécules (PM > 30 kDa), les molécules liées aux protéines ou à forte fixation tissulaire ont une dialysance très faible/nulle
- Règles :
. Tout médicament éliminé par la dialyse doit être pris en fin de séance d'hémodialyse
. Risque augmenté de troubles du rythme sous anti-arythmique lors des séances d'hémodialyse (par variations rapides de la kaliémie)</td></tr>
</table>